

検査結果 1

年月日	服用前	2-4週	8-16週	16週以降
WBC (/μl)				
RBC (x104/μl)				
HB (g/dl)				
PLC (x104/μl)				
Na (mEq/L)				
K (mEq/L)				
Cl (mEq/L)				
BUN (mg/dl)				
Creat (mg/dl)				
TP (g/dl)				
Alb (g/dl)				
T.Bil (mg/dl)				
D.Bil (mg/dl)				
AST (IU/L)				
ALT (IU/L)				
ALP (IU/L)				
総胆汁酸 (μmol/L)				
NH3 (μmol/dl)				
BS (mg/dl)				
Lac (mg/dl)				
Pyr (mg/dl)				
AcAc (μmol/L)				
3-OHBA (μmol/L)				
T Chol (mg/dl)				
TG (mg/dl)				
LDL (mg/dl)				
HDL (mg/dl)				
PSTI (ng/dl)				
Amy (IU/L)				

検査結果 2

服用後(週もしくは月)				
年月日				
WBC (/μl)				
RBC (x104/μl)				
HB (g/dl)				
PLC (x104/μl)				
Na (mEq/L)				
K (mEq/L)				
Cl (mEq/L)				
BUN (mg/dl)				
Creat (mg/dl)				
TP (g/dl)				
Alb (g/dl)				
T.Bil (mg/dl)				
D.Bil (mg/dl)				
AST (IU/L)				
ALT (IU/L)				
ALP (IU/L)				
総胆汁酸 (μmol/L)				
NH3 (μmol/dl)				
BS (mg/dl)				
Lac (mg/dl)				
Pyr (mg/dl)				
AcAc (μmol/L)				
3-OHBA (μmol/L)				
T Chol (mg/dl)				
TG (mg/dl)				
LDL (mg/dl)				
HDL (mg/dl)				
PSTI (ng/dl)				
Amy (IU/L)				

## 検査結果の添付1

(検査結果の記入のかわりに添付しても結構です)

## 検査結果の添付2

(検査結果の記入のかわりに添付しても結構です)

### 検査結果の添付3

(検査結果の記入のかわりに添付しても結構です)

#### 検査結果の添付4

(検査結果の記入のかわりに添付しても結構です)

### 有害事象 1

無し     有り（下記に詳細に記入）

有害事象名1					
発現日	西暦	年	月	日	
程度	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 高度		
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入）				
	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 障害が残る	<input type="checkbox"/> 治療のために入院		
転帰	<input type="checkbox"/> 回復	<input type="checkbox"/> 軽快	<input type="checkbox"/> 未回復	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 可能性がある	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明				
	被疑要因				
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり				
	治療内容				

有害事象名2					
発現日	西暦	年	月	日	
程度	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 高度		
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入）				
	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 障害が残る	<input type="checkbox"/> 治療のために入院		
転帰	<input type="checkbox"/> 回復	<input type="checkbox"/> 軽快	<input type="checkbox"/> 未回復	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 可能性がある	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明				
	被疑要因				
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり				
	治療内容				

有害事象名3					
発現日	西暦	年	月	日	
程度	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 高度		
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入）				
	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 障害が残る	<input type="checkbox"/> 治療のために入院		
転帰	<input type="checkbox"/> 回復	<input type="checkbox"/> 軽快	<input type="checkbox"/> 未回復	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 可能性がある	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明				
	被疑要因				
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり				
	治療内容				

## 有害事象 2

無し     有り（下記に詳細に記入）

有害事象名4	
発現日	西暦            年        月        日
程度	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入） <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 障害が残る <input type="checkbox"/> 治療のために入院
転帰	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 可能性がある <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明 被疑要因
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 治療内容

有害事象名5	
発現日	西暦            年        月        日
程度	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入） <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 障害が残る <input type="checkbox"/> 治療のために入院
転帰	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 可能性がある <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明 被疑要因
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 治療内容

### シトリン欠損症ワーキンググループ

（連絡先）

佐伯武頼

徳島文理大学 健康科学研究所

〒770-8514 徳島県徳島市山城町西浜傍示180

TEL 088-622-9611, FAX 088-622-2503, E-mail takesah@tokushima.bunri-u.ac.jp

岡野善行

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

TEL 06-6645-3816, FAX 06-6636-87837, E-mail okano@med.osaka-cu.ac.jp



【疾患名】	シトリン欠損症
【患者数】	6,000人
【概要】	シトリンはミトコンドリア内膜に局在する肝型アスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体で、その欠損は細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへのNADHの供給障害、糖新生障害を引き起こす。その欠損症は新生児・乳児期では肝内胆汁うつ滞症、高シトルリン血症、幼児・青年期では無症状ながら食癖異常など、成人期では高アンモニア高シトルリン血症、精神症状、脂肪肝などの成人発症II型シトルリン血症(CTLN2)を発症する。年齢依存性に、また、各個人で多彩多様な症状を呈することを特徴としている。治療は確定したものはないが、各症状に対して対処療法を行い、最終的には肝移植を必要とする場合もある。最近、CTLN2発症予防、治療としてピルビン酸ナトリウム投与、食事療法が考えられている。
【原因の解明】	成人発症II型シトルリン血症(CTLN2)の原因遺伝子としてSLC25A13が同定された。その遺伝子産物であるシトリンはミトコンドリア内膜に局在する肝型アスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体であり、その欠損により細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへのNADHの供給障害、糖新生障害を生じる。成人期にはその代償機構の破綻により、約20%の患者でCTLN2を発症する。このCTLN2を顕在化せしめる原因についてはいまだ明確ではなく、遺伝的要因とともに環境的要因の関与が推定されている。
【主な症状】	シトリン欠損症は新生児から成人までの幅広い年齢にわたり、また、それぞれの患者で異なる症状を呈する。 (1)新生児・乳児期:子宮内発育不全、高シトルリン血症、ガラクトース血症、肝内胆汁うつ滞症、黄疸、発育不全、低血糖症、ビタミンK欠乏性凝固異常を呈するが生後6～12ヶ月で自然軽快する。 (2)幼児から青年期:食癖異常(高脂肪高蛋白低糖質、頻回摂取)、成長障害(体重増加不良)、易疲労感、低血糖症。 (3)成人期:成人発症II型シトルリン血症—高アンモニア血症、高シトルリン血症、高アルギニン血症、脂肪肝、けいれん、精神症状(見当識障害、異常行動など)。
【主な合併症】	1)新生児・乳児期:凝固障害による脳内出血、ガラクトース血症による白内障。 2)学童から成人期:胃腸の不快感、高脂血症、脂肪肝、肝癌、膵炎。
【主な治療法】	現在確定したものはない。 1)新生児・乳児期:胆汁うつ滞に対する治療(利胆剤、脂溶性ビタミン剤、MCTミルク)、ガラクトース除去ミルク。肝不全をきたし、肝移植を必要とする症例もある。 2)食事療法(高脂肪・高蛋白・低炭水化物食)。 3)成人期(成人発症II型シトルリン欠損症):高アンモニア血症に対する対処療法(血液透析、血漿交換療法、フェニル酪酸、安息香酸ナトリウム、アルギニンの投与)、食事療法、ピルビン酸ナトリウムの投与、肝移植。
【研究班】	シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発研究班

(資料 4)

## シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	岡野善行	大阪市立大学医学部小児科	講師
研究分担者	佐伯武頼	徳島文理大学健康科学研究所	教授
	小林圭子	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	准教授
	池田修一	信州大学医学部医学科神経内科学	教授
	大浦敏博	東北大学医学部小児科	臨床教授
研究協力者	窪田満	手稲溪仁会病院	主任医長
	長尾雅悦	独立行政法人国立病院機構西札幌病院	部長
	野口篤子	秋田大学医学部小児科	助教
	堀川玲子	国立成育医療センター	
	大竹 明	埼玉医科大学小児科	教授
	藤沢知雄	済生会横浜東部病院子供センター	部長
	乾あやの	済生会横浜東部病院子供センター	副部長
	高柳正樹	千葉県こども病院	医療局長
	長坂博範	宝塚市立病院	部長
	重松陽介	福井大学医学部看護学科	教授
	伊藤哲哉	名古屋市立大学	准教授
	井原健二	九州大学医学部小児科	講師
	木崎善郎	京都第一赤十字病院	部長
	依田忍	大阪府立母子保健総合医療センター	科長
	虫明聡太郎	摂南総合病院小児科	部長
	玉置(橋本)知子	兵庫医科大学遺伝学	教授
	梶 俊策	津山中央病院	部長
	玉森晶子	長吉総合病院小児科	医長
	小林京子	東京大学大学院医学系研究科健康科学看護学専攻	大学院
	塚原宏一	岡山大学医学部小児科	准教授
	芳野信	久留米大学医学部小児科	教授
	渡辺順子	久留米大学医学部小児科	講師
	森山光章	大阪府立大学大学院	准教授
稲岡一考	大阪府立母子保健総合医療センター	検査室長	
酒本和也	大阪市環境保健協会	検査室主査	
矢崎正英	信州大学医学部医学科神経内科学	講師	
事務局	岡野善行	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 〒586-0091 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3 T E L 06-6645-3816 F A X 06-6636-8737 e-mail okano@med.osaka-cu.ac.jp	
経理事務担当者	坂口知子	同上 T E L 06-6645-3816 F A X 06-6636-8737 e-mail saka-tomo@med.osaka-cu.ac.jp	

事務局部分の所属等欄については、住所、電話、FAXについても記載すること。

(資料 5)

班会議抄録

シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発

1) 日時：10月23日（土） 15時から

2) 場所： 大阪国際会議場 12階 1201室

3) プログラム：

- |  |       |      |
|--|-------|------|
| 1) 臨床研究：シトリン欠損症患者におけるピルビン酸ナトリウム投与の状況と新生児マス・スクリーニング                               | ----- | 岡野善行 |
| 2) 新生児・乳児期におけるシトリン欠損症における患者調査：治療指針の作成に向けて  | ----- | 武田泰輔 |
| 3) シトリン欠損症マススクリーニングの可能性<br>(Feasibility of mass-screening for citrin deficiency) | ----- | 大浦敏博 |
| 4) 慢性肝炎で発見されピルビン酸ナトリウムを投与し良好な経過が得られているシトリン欠損症の1例                                 | ----- | 乾あやの |
| 5) シトリン欠損症 (NICCD) の肝移植例の検討  | ----- | 位田忍  |
| 6) 成人型シトルリン血症の臨床像と治療—低炭水化物食と経口ピルビン酸の有効性成人におけるピルビン酸ナトリウム投与効果                      | ----- | 矢崎正英 |
| 7) 肝硬変となったシトリン欠損による乳児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) の一例  | ----- | 梶俊策  |
| 8) シトリン欠損症モデル (citrin/mGPDH double KO) マウスを用いた病態解析と新規治療法の開発                      | ----- | 佐伯武頼 |
| 9) 討論  |       |      |

## 1. 臨床研究：シトリン欠損症患者におけるピルビン酸ナトリウム投与の状況と新生児マス・スクリーニング

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 岡野 善行

シトリン欠損症は肝型ミトコンドリア内膜局在アスパラギン酸グルタミン酸輸送体欠損に起因する疾患で、新生児期には肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) を、成人期には精神神経症状、シトルリン血症、高アンモニア血症 (成人発症 II 型シトルリン血症: CTLN2) を発症して短期間で死亡する重篤な疾患である。1~2 歳ごろから異常な食嗜好・食癖、低血糖、易疲労が認められている。動物実験ではピルビン酸ナトリウムの投与により尿素合成が促進され、治療に役立てられると推定されている。実際に成人発症 II 型シトルリン血症患者では食事療法ピルビン酸ナトリウムの投与で生体肝移植の回避に成功している。学童から青年期の患者では低血糖の予防と疲労回復効果、発育の改善が認められている。今回、成人発症 II 型シトルリン血症における高アンモニア血症、高シトルリン血症、精神症状の改善はもとより特に幼児青年期での低血糖予防、学校生活を含めた日常生活での QOL を改善するために、ピルビン酸ナトリウムの投与を行い、その効果を検討する臨床研究を開始した。ピルビン酸ナトリウムは 100 - 300 mg/kg/day 分 2 から分 3 の経口投与とし、16 週間投与し、希望があれば継続投与する。調査項目は 1) 身体発育、2) PedsQL 評価、3) 食事調査票、4) 生化学的指標：アミノ酸 (シトルリン、オルニチン) 糖質、脂肪代謝への影響、5) 酸化ストレスマーカーとした。現在までに 6 施設で臨床研究が開始されている。

タンデムマス法による新生児マススクリーニング (NMS) を大阪府では 2008 年から、大阪市では 2009 年から同意の得られた全新生児に対して開始された。その結果、174,000 人の NMS で 5 例のシトリン欠損症患者が発見され、その頻度は 1/35,000 人であった。また、NMS が正常であるにもかかわらず、1 例のシトリン欠損症患者が発見されている。わが国のタンデムマススクリーニングの全国調査ではシトリン欠損症の発見率は 12/91 万人と、遺伝子診断からの患者頻度 1/1.7 万人に比較して非常に少ない。しかしながら、大阪地区ではシトリン欠損症患者の 1/2 を NMS で発見し、NICCD や CTLN2 発症を予防、治療できる可能性が示唆された。

## 2. 新生児・乳児期におけるシトリン欠損症における患者調査：治療指針の作成に向けて

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 武田 泰輔、岡野 善行

本研究に参加する患者 110 例を登録した。新生児胆汁うっ滞に対する診断と治療指針(案)を作成するため、平成 21 年度に作成した 0-2 才まで臨床経過と治療についての調査票から、新生児乳児期の NICCD における有効な治療法について検討した。対象はシトリン欠損症と診断された患者 60 名の新生児・乳児期の後ろ向き調査から得られたデータについて検討した。対象患者を治療群別に無治療群、脂溶性ビタミン補充群、MCT ミルク使用群、ガラクトース除去ミルク使用群 (MCT 使用はない) に分けたとした。治療の有効性は体重改善度、血中総胆汁酸、ALP を指標として判定した。MCT ミルク使用群では他の群に比較して、1 才までに体重増加の改善が認められる傾向があった。血中総胆汁酸、ALP では各群間で明らかな差を認めなかった。シトリン欠損症は生後 6 カ月までに多くは自然軽快するため、治療効果の判定は難しい。MCT ミルクの使用は体重増加に関して改善効果を認め、NICCD に対して有効であると推定できた。今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

### 3. シトリン欠損症マススクリーニングの可能性 (Feasibility of mass-screening for citrin deficiency)

仙台市立病院小児科 大浦 敏博

#### I. シトリン欠損症とは

シトリンは成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (CTLN2) の原因遺伝子 *SLC25A13* の産物で、その機能はアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体である。その後脂肪肝、特異なアミノ酸異常、ガラクトース血症を伴う新生児肝炎例においても本遺伝子異常が報告され、CTLN2 と異なる臨床像であることよりシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) と命名された。シトリン欠損症とはこのように年齢依存性の二つの異なる臨床病型をもつ疾患で、わが国での頻度は約 1/17000 である。

#### II. 現行の新生児マススクリーニング (NBS) での発見例

75 例の NICCD 症例の後方視的解析では、現行の NBS でガラクトース、メチオニンやフェニルアラニン陽性を契機に発見された症例が 30 例 (40%) 存在した。NBS 陽性例で胆汁うっ滞、肝障害を認める場合は NICCD を疑う必要があるが、発症例の約 40% を発見出来るにすぎない。

タンデムマス法を用いたスクリーニングの場合は、最も鋭敏であるシトルリン値を指標に使うことが出来る。しかし、この方法でも発見率は 1/80000 であり、予想される頻度の 1/4 程度である。生化学的検査法の問題点は異常は一過性であり、必ずしも新生児期に上昇していないことである。

#### III. 治療法の進歩～早期診断の重要性

シトリンの機能が明らかとなり、肝細胞質内の NADH を増加させる高カロリー輸液やグリセオール投与は禁忌であること、飲酒や過剰な糖質の摂取を控え、低炭水化物食を行うことが治療、発症予防に有効であることなどが明らかとなってきた。また肝細胞質内の NADH の酸化を促すピルビン酸ナトリウムなどの開発も進められている。

シトリン欠損症は低炭水化物食事療法、薬物療法などにより CTLN2 の発症を予防できる可能性が出てきた。また、病気のことを知っておくことで、間違った食事を避け、禁忌となる薬剤の誤投与を防ぐことが出来る。その意味でシトリン欠損症を早期に診断することは、有意義であると考えられる。

#### IV. DNA testing

我々は Real-time PCR 法を用いて 6 種類の高頻度変異を簡便にスクリーニングするシステムを開発した。この方法を用いれば、患者の変異アレルの 91% が検出可能となる。従って、本症患者の約 80% は両アレルの遺伝子変異が検出され、確定診断可能と推察される。残り約 20% の患児は一方のアレルのみ変異が検出され、保因者との鑑別が問題となる。この場合、臨床症状の有無、他のスクリーニングの結果 (メチオニン、フェニルアラニン、ガラクトース、シトルリンなど) を合わせて判断するのが实际的であろう。また、患児の約 1% は両アレルとも高頻度変異を持たないため、本法では検出出来ない。DNA testing は発症前診断も可能であるため、有効性ととも倫理的問題も含めて検討しなくてはならない課題である。

共同研究者：呉 繁夫、菊池敦生、坂本 修 (東北大学小児病態学分野)；岡野善行 (大阪市立大学発達小児医学)；重松陽介 (福井大学医学部小児科)；小林圭子 (鹿児島大学大学院医化学分野)；佐伯武頼 (徳島文理大学健康科学研究所)

#### 4. 慢性肝炎で発見されピルビン酸ナトリウムを投与し良好な経過が得られているシトリン欠損症の1例

- 1) 済生会横浜市東部病院 こどもセンター 肝臓・消化器部門
- 2) 東邦大学大森医療センター 小児科

乾あやの1)、 藤澤知雄 1),2)

症例は8歳の女兒。主訴は原因不明の肝機能異常。出生歴：在胎40週、2,440g、正常分娩にて出生。新生児黄疸は通常の経過。新生児マススクリーニングで異常は指摘されていない。既往歴：1～4歳、痙攣発作があり、てんかんと診断され抗痙攣薬を内服した。2歳から腹痛あり、5歳に先天性胆道拡張症と診断され、外科的切除術を行ったが、腹痛が軽快せず、反復性の膵炎を合併し身長伸びも悪かった。この頃よりトランスアミナーゼ(AST>ALT)の異常と低血糖発作(血糖値20～30mg/dl)がみられ、内分泌学的には異常は認められなかった。その後も同様の経過が続くため、8歳時に紹介となった。身長11.2cm(-2.1SD)、体重21.7kg(-0.9SD)、AST 84 IU/l、ALT 80 IU/l、GGT 210 IU/lであった。肝生検では新犬山分類でA2F3であり、電子顕微鏡検査では肝細胞質に極微小脂肪滴がみられた。食癖からシトリン欠損症を疑い、その後の検査で、シトルリン67.9nmol/ml、セリン/スレオニン=2.2、PSTI 303.1 ng/mlと判明し、遺伝子診断にて確定診断に至った。その後、ピルビン酸ナトリウム200mg/kg/dの内服を開始し、13歳の現在、肝機能は正常化し、身長は150cm(-0.8SD)、体重48kg(+0.2SD)、低血糖発作もなく、経過は良好である。

## 5. シトリン欠損症 (NICCD) の肝移植例の検討

大阪府立母子保健総合医療センター 位田 忍

### 症 例

【生後 3 ヶ月男児 (現在 8 歳)】

【主訴】遷延性の黄疸

【現病歴】

入院後 10 日で、PT の低下 (40%)、浮腫、低蛋白血症 (Alb 2.8) の進行を認めた。T-bil 7.8 / D-bil 5.3、血漿交換を週 3 回、80 日間施行も生後 6 ヶ月時、高チロシン血症分類不能型、肝不全のため生体肝移植となった。その後、生後 1 歳 3 ヶ月時 (2001/08/16)、SLC25A13 遺伝子変異検索でシトリン欠損症 (NICCD) と診断された。

入院時の肝機能や止血能、初期治療のソリタ T3 の輸液、ビタミン剤、脂肪製剤の投与は同時期に経験し肝移植をしなかった他の 3 症例と変わりなかった。

但し、胆汁うっ滞に対する脂肪制限の目的もあり、入院後に栄養を糖質の多い成分栄養剤のエレンタール P 中心に変更したことが、他の症例と異なり、さらにその後の感染症に罹患し、高カロリー輸液も行っていた。

【考察】

成分栄養剤や高カロリー輸液がシトリン欠損症 (NICCD) の増悪因子である糖分負荷となり、細胞質での NADH の上昇をきたし病状を進行させた可能性が考えられた。さらにその後の感染症も増悪因子であった可能性はある。表 1 に仙台市立病院小児科の大浦らのデータを示すが、シトリン欠損症患者は脂質が多く糖質の少ない食事を好み、この食事が本疾患に対して有益であると考えられる。本症例を経験した当時はそのような事実がわかっておらず、今までの胆汁うっ滞型肝機能障害の治療として糖質負荷が多くなったことが、肝不全進行の原因の一つと考えられた。



## 6. 成人型シトルリン血症の臨床像と治療—低炭水化物食と経口ピルビン酸の有効性

1)信州大脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

研究分担者：池田修一 1)

研究協力者：矢崎正英 1)

### I.はじめに

成人型シトルリン血症(CTLN2)は、SLC25A13 遺伝子異常による肝型 aspartae-glutamete carrier (AGC) であるシトルリンの欠損に起因する常染色体劣性遺伝性疾患である(1,2)。本疾患には肝移植療法が奏功することが報告され、これまでに多くの患者が救命されている(3)。しかしドナー不足の問題などで、全員が平等に移植治療を受けることができず、現在食事療法含めた肝移植以外の治療法の確立が急務とされている。

今回、CTLN2 の臨床像と治療について、自験例での結果を基に報告する。

### II 患者と臨床像

当院で経験した 26 名の CTLN2 患者の臨床像、治療について検討した。

患者の内訳は、男性 17 名・女性 9 名で、発症年齢は 37.4±13.6 歳 (12-65 歳) であった。初発症状は、意識障害が 23 名と最多で、ほかに抑うつ症状、てんかん発作、幻覚などの精神症状での発症者が存在した。平均の body mass index は 18.5±2.6 と痩せた患者が多かった。ほぼ全例に、ピーナッツや大豆、肉や魚類、乳製品などの高蛋白・高脂質食を好み、糖質や飲酒を嫌う傾向が認められた。全例に軽度から高度の脂肪肝を認めた。また 7 名(27%)の患者で膵炎の罹患歴を有し、2 名(8%)で肝癌を併発した。

26 名中、5 名が脳症の悪化による脳浮腫により死亡し、1 名が肝癌の全身転移で死亡している (全例肝移植未施行)。

### III 治療について

#### 1) 肝移植療法

当院では、1995 年から現在まで 12 名の患者に対し生体部分肝移植療法を施行してきた(3,4)。全例で術前認められた神経症状は術後消失した。

#### 2) 非肝移植療法

##### 食事療法 (低炭水化物食)

過去のシトルリン欠損患者の食事調査から、蛋白・脂質・炭水化物の熱量比(PFC 比)が 19±2%:44±5%:37±7%であり、一般日本人の PFC 比(14-15%:25-30%:54-58%)に比べて、明らかに炭水化物を嫌忌していることが報告されている(5)。以前は食事中的蛋白を一日 40-50g に制限する病院肝臓食(肝不全食)を適用していた。その結果、食事中的炭水化物含量が著しく増加し(PFC 比 10%:15%:75%)、病態を悪化させる可能性がある。自験例でも、病院肝臓食で脳症を頻回に起こしていた 51 歳男性患者に、低炭水化物・高脂肪食 (PFC 比 15%:40%:45%) としたところ、血漿アンモニア値も低下し、脳症のコントロールが良好となった患者を経験している(6)。この結果をふまえて現在は、少なくとも PFC 比で、炭水化物比を 40-50%程度に制限する炭水化物制限食を推奨している(6)。これまで 10 名の患者に炭水化物を制限する食事を導入したが、肝癌の転移で死亡した患者を除いては、死亡患者は出

ていない。

### 3) 経口ピルビン酸ナトリウム

最近、肝細胞に蓄積した NADH を再酸化させる目的で(7)、ピルビン酸ナトリウムの有効性が着目されており、実際にモデルマウスや 13 歳の小児患者での有効性も報告されている(7,8)。しかしながら、成人患者での有効性は明らかではない。当科では、これまで 6 名の患者に対して、信州大学医学部倫理委員会の承認と、患者と家族への十分な説明と同意取得後に、4-9g/日の投与を行い、その有効性について検討中である。最長で 3 年半投与を継続しているが、6 名中 5 名で、明らかに脳症発作の頻度が減少した。しかしながら 1 名では、投与後も複数回、アンモニア上昇に伴う脳症発作を繰り返しており、非有効例も存在する可能性が示唆された。

### IV まとめ

病因・病態が明らかになるにつれ、炭水化物制限による食事療法、あるいはピルビン酸ナトリウム療法などのシトリン欠損病態に則した治療法が確立されつつある。またこれまでの研究で本症患者にグリセロール投与が禁忌であることを明らかにすることもできた(9)。今後、これらの内科的治療法で、多くの患者が肝移植療法を回避できるように、有効性・安全性など検討していきたいと考えている。

### 文献

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutation in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nature Genet* 22: 159-163, 1999
- 2) Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, et al: Citrin and aralar1 are Ca<sup>2+</sup>-stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 20: 5060-5069, 2001
- 3) Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, et al: type II (adult onset) citrullinemiae: clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 663-670, 2001
- 4) Yazaki M, Ikeda S, Takei Y, et al: Complete neurological recovery of an adult patient with type II citrullinemia after living related partial liver transplantation. *Transplantation* 62: 1679-1684, 1996
- 5) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 31:386-394,2008
- 6) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med* 49:243-247,2010
- 7) Moriyama M, Li MX, Kobayashi K, et al. Pyruvate ameliorates the defect in ureogenesis from ammonia in citrin-deficient mice. *J Hepatol* 44:930-938,2006
- 8) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis* 2008 (Epub ahead of print)
- 9) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med* 44:188-195, 2005.

## 7. 肝硬変となったシトリン欠損による乳児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) の一例

津山中央病院小児科 梶俊策

鳥取大学周産期小児医学 村上潤、長田郁夫

大阪大学小児科 虫明聡太郎、長谷川泰浩、

大阪大学小児外科 上野豪久

【症例】5ヶ月女児【家族歴】兄が新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症あり、NICCD発症。母乳+ラクトレス乳で栄養され軽快、現在健康。[I]851del4と[II]IVS11+1G>Aの複合ヘテロ接合体。

【本例経過】ss41w、2514gで出生。高ガラクトース血症あり母乳+ラクトレス乳で栄養。胆汁鬱滞と体重増加不良増強し生後5ヶ月時当科紹介入院。黄疸著明著明。肝5cm触知。AST 471、ALT 97、ALP 6180、T/D.Bil 24.6/15.8、PT 32%、HPT 17%、Alb 2.9、TBA 232、PIVKAlI 269、TBA 232、CMV-IgM陽性、血中多種アミノ酸(Met、Tyr、Thr、Cit)高値。兄と同じ遺伝子異常あり。

前腕骨端にくる病所見あり。MCT乳+ケトン乳(4:1)に変更し、脂溶性ビタミン、ウルソ、フェノバル等投与。適宜FFP投与。6ヶ月からピルビン酸Na、カルニチン投与。NH<sub>3</sub>、凝固系、Alb、ChEは改善傾向に転じたが肝脾腫増強、胆汁鬱滞増強、肝生検で肝硬変所見。

(7ヶ月時 T/D.Bil 25.7/22.1)、8ヶ月時内視鏡では食道静脈拡張あるも瘤形成なし。大阪大学にて肝移植適応と判定され準備開始。その後徐々に胆汁うっ滞改善し、移植延期となりインデラル、オメプラール併用し、17ヶ月現在T/D.Bil 1.1/0.5、PT 78%、AST 240、ALT 131、肝脾腫は継続し食道静脈拡張増強軽度ありRC(+)で経過観察中。

【考察】本児は経過良好の兄と同じ遺伝子異常で同様に栄養されたが重症化した。脂溶性ビタミン欠乏所見あり、胆汁鬱滞と脂質吸収障害増悪にはCMV感染の影響が推測された。この際栄養が糖質主体に傾いたであろう事も増悪因子と思われた。NICCDの多くは一過性の経過で改善するが、感染症などによる胆汁鬱滞増強時の中鎖脂肪酸等の栄養補助管理が大切と思われた。本例ではピルビン酸Na投与開始により無症候性低血糖が生じたが、糖利用能が改善したことが推測された。

(遺伝子診断をしていただいた鹿児島大学医化学 小林圭子先生、国立西札幌病院小児科 長尾雅悦先生に  
深謝いたします)

## 8. シトリン欠損症モデル (citrin/mGPDH double KO) マウスを用いた病態解析と新規治療法の開発

徳島文理大学健康科学研究所 佐伯 武頼

シトリン欠損症モデル (citrin/mGPDH double-KO) マウスのメタボローム解析から以下の結果を得た。Capillary electrophoresis/mass spectrometry (CE/MS)解析、酵素法による代謝物定量、LCMS を用いるアミノ酸分析の結果、double-KO マウスは、ショ糖投与によって、大きく以下の4種の異常を示すことが判明した。

- (1) glycerol 3-phosphate の顕著な蓄積と細胞質 NADH/NAD<sup>+</sup>比の上昇、
- (2) TCA サイクル中間体濃度の低下、
- (3) Citrulline 濃度の上昇に代表できる尿素合成の異常、
- (4) Saccharopine dehydrogenase (NADP)の阻害に基づく Lysine 濃度の上昇、

これらの異常所見は、全てアスパラギン酸・グルタミン酸ミトコンドリア膜輸送体としてのシトリンの機能喪失に起因することが明確であり、治療法開発において重要なマーカーとして使用可能であると考えられる。